

(19) **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

(12) **Patentschrift**
(10) **DE 41 22 591 C 1**

(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/16

(21) Aktenzeichen: P 41 22 591.0-41
(22) Anmeldetag: 8. 7. 91
(43) Offenlegungstag: —
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 18. 2. 93

DE 41 22 591 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:
Bodmeier, Roland, 8012 Ottobrunn, DE

(72) Erfinder:
gleich Patentinhaber

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

US	48 80 830
JP	02-1 90 186 A
JP	02-0 65 782 A

(54) Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln und ihre Verwendung

(57) Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln und ihre Verwendung.

Die meisten Mikroverkapselungsverfahren, die Wirkstoffe mit wasserunlöslichen Polymeren umhüllen oder in diese einbetten, verwenden organische Lösungsmittel zum Lösen der Polymeren. Beschrieben ist ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Polymer-Mikropartikel oder -Pellets, das auf die Verwendung von organischen Lösungsmitteln verzichtet. Wirkstoffe unterschiedlicher Löslichkeit werden mit Hilfe von wäßrigen Polymerdispersionen und gelierbaren Hilfsstoffen, die die Teilchenbildung durch Gelierung in einem Gelbad verursachen, verkapselt. Die wirkstoffhaltigen Mikropartikel oder Pellets werden durch Koaleszenz (Verschmelzen) der feinverteilten, vorzugsweise kolloidalen Polymerteilchen innerhalb der gelierten Matrix erhalten. Die Polymer-Mikropartikel oder -Pellets retardieren die Freisetzung des Wirkstoffs, z. B. eines Arzneistoffs.

DE 41 22 591 C 1

Polymersysteme mit verzögerter Wirkstofffreigabe werden von verschiedenen Industriezweigen hergestellt. Dazu gehören vor allem die pharmazeutische und die chemische Industrie. Es ist z. B. für die Langzeitbehandlung bestimmter Krankheiten oder bei bestimmten Arzneistoffen häufig von Vorteil, den Arzneistoff in einer Depotform zu applizieren. Im Vergleich zu nicht retardierten Wirkstoffformen wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum aus dem Depot freigesetzt. Die Verwendung von Polymersystemen mit verzögerter Wirkstofffreigabe führt gewöhnlich zu einer besseren Kontrolle über die Wirkstofffreisetzung, zu einer Verringerung der Anwendungsfrequenz und zu einer niedrigeren Gesamtwirkstoffdosis.

Zur Retardierung der Wirkstofffreisetzung werden meistens hydrophobe oder wasserunlösliche Polymere verwendet. Der Wirkstoff kann durch verschiedene Mechanismen freigesetzt werden, meistens jedoch durch Diffusion durch das Polymer oder durch flüssigkeitsgefüllte Poren, durch biologischen Abbau des Polymeren oder durch eine Kombination dieser Mechanismen.

Neben sogenannten "single-units" Systemen gewinnen multipartikuläre Systeme immer mehr an Bedeutung. Diese Systeme werden häufig in Form von Mikropartikeln oder Pellets hergestellt, wobei der Wirkstoff entweder von dem Polymer umhüllt ist (Mikrokapseln — Reservoir-System) oder in dem Polymer gelöst oder dispergiert vorliegt (Microspheres — Matrix-System).

Zur Herstellung von Mikropartikeln aus wasserunlöslichen Polymeren werden in der Literatur verschiedene Mikroverkapselungsverfahren beschrieben. Zu diesen gehören die Phasenseparation (Suspension des Wirkstoffes in einer organischen Polymerlösung; Ausfällen des Polymeren um die suspendierten Wirkstoffteilchen durch Temperaturerniedrigung, Zugabe von Nichtlösungsmittel oder nichtkompatiblen Polymeren), das "Lösungsmittelverdampfungsverfahren" (Emulsion einer wirkstoffhaltigen organischen Polymerlösung in eine äußere wäßrige oder ölige Phase, Verdampfen des Lösungsmittels), und die Sprühtrocknung (Versprühen und Trocknung von wirkstoffhaltigen organischen Polymerlösungen).

Diese Verfahren verwenden organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische (z. B. Hexan, Dichlormethan, Chloroform, Aceton, oder Methanol) zum Lösen der wasserunlöslichen Polymeren. Die Lösungsmittel werden anschließend durch Verdampfen oder durch verschiedene Trennverfahren von den Polymer-Mikropartikeln entfernt. Der Verwendung von organischen Lösungsmitteln haften einige Probleme an. Neben ökologischen und arbeitsschutzrechtlichen Problemen müssen Fragen der Lösungsmittelwiederverwertung und möglicher Lösungsmittelrückstände in den Polymersystemen geklärt werden.

Es wäre also wünschenswert, ein Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln oder Pellets ohne Verwendung organischer Lösungsmittel zu entwickeln. Die Erfindung betrifft daher:

1. Ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets aus wasserunlöslichen Polymeren, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in einer wäßrigen Polymerdispersion oder einer Kombination von Polymerdispersionen, die außerdem einen oder mehrere gelierbare Hilfs-

stoffe enthält, gelöst oder dispergiert wird oder in gelöster oder dispergierter Form beigegeben wird und man diese Phase in eine äußere wäßrige Phase, die die Gelierung des gelierbaren Hilfsstoffs hervorruft, tropft oder sprüht und die gebildeten Polymer-Mikropartikel oder -Pellets entweder in suspendierter Form beläßt oder abtrennt und trocknet. Während der Trocknung können die (kolloidalen) Polymerteilchen in eine Polymermatrix verschmelzen (Koaleszenz), in der der Wirkstoff gelöst oder dispergiert vorliegt.

2. Nach 1. hergestellte wirkstoffhaltige Mikropartikel oder Pellets.

3. Verwendung der nach 1. hergestellten wirkstoffhaltigen Mikropartikel oder Pellets zur Herstellung anderer Freisetzungssysteme.

Der entscheidende Vorteil dieses Mikroverkapselungsverfahrens liegt also in der Herstellung von Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets aus wasserunlöslichen Polymeren ohne Verwendung der mit anderen Verfahren notwendigen organischen Lösungsmittel.

Als Wirkstoffe eignen sich vor allem Arzneistoffe und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Gartenbau, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen oder chemischen Industrie Verwendung finden. Je nach Löslichkeit können die Wirkstoffe entweder in der Polymerdispersion gelöst (im allgemeinen wasserlösliche Wirkstoffe) oder dispergiert (im allgemeinen wasserunlösliche Wirkstoffe) werden. Alternativ zur direkten Wirkstoffzugabe zur Polymerdispersion kann der Wirkstoff zuerst in einer wäßrigen Phase, die z. B. den Gelbildner enthält, gelöst oder dispergiert werden und dann der Polymerdispersion beigemischt werden. Zur Herstellung kleinerer Polymer-Mikropartikeln sollten wasserunlösliche Wirkstoffe zweckmäßigerweise in feinverteilter oder mikronisierter Form vorliegen (Teilchendurchmesser $< 10 \mu\text{m}$). Wirkstoffbeladungen (Wirkstoffgehalt) bis zu 95 Gew.-% sind möglich, um jedoch eine retardierte Freisetzung zu erhalten, sind Beladungen zwischen 2 und 75 Gew.-% bevorzugt. Wirkstoffe, die im Gelbad löslich sind, sollten nach der Teilchenbildung rasch abgetrennt und getrocknet werden, um den Wirkstoffverlust durch Diffusion in das Gelbad zu minimieren und die Menge des verkapselten Wirkstoffs zu maximieren. Für lösliche Wirkstoffe würde sich besonders ein kontinuierliches Herstellungsverfahren mit kurzer Kontaktzeit zwischen Teilchen und Gelbad eignen. Alternativ kann, um den Verlust des Wirkstoffs in das Gelbad zu reduzieren, dieses mit dem wasserlöslichen Wirkstoff gesättigt werden. Die Kontaktzeit der gelierten Teilchen mit dem Gelbad beeinflußt die Wirkstoffbeladung bei unlöslichen Wirkstoffen nicht oder nur geringfügig.

Wäßrige kolloidale Polymerdispersionen finden unter anderem Verwendung als Farbanstriche in der Farben- und Lackindustrie oder in der pharmazeutischen Industrie zum Umhüllen von festen Arzneistoffformen (z. B. Tabletten). Diese Polymerdispersionen erlauben das Herstellen von homogenen Polymerfilmen aus wasserunlöslichen Polymeren ohne organische Lösungsmittel durch Verschmelzen (Koaleszenz) der individuellen Polymerteilchen während der Verdampfung von Wasser.

Solche Polymerdispersionen und das Verschmelzen der dispergierten Polymerteilchen in eine Polymermatrix finden in dieser Erfindung Anwendung. Das wasserunlösliche Polymer, das die Retardierung der Wirkstoff-

freisetzung hervorruft, kann entweder in Form einer fertigen Dispersion oder als dispergierbares, feinverteiltes Pulver verwendet werden. Im Falle des Polymerpulvers wird dieses zur Herstellung der Polymerdispersion in eine wäßrige Phase, die den Wirkstoff und gelierbaren Hilfsstoff eventuell schon enthalten kann, dispergiert. Die Teilchengröße der dispergierten Polymerteilchen sollte kleiner als 10 µm sein, vorzugsweise kleiner als 1 µm. Die Konzentration des Polymers in der wirk- und hilfsstofffreien Dispersion kann zwischen 5 und 60 Gew.-% betragen. Als Polymerdispersionen oder dispergierbare Pulver können z. B. Cellulose-, Acrylsäure- und Acrylsäureester-, Vinyl- oder Silikon-Derivate oder Mischungen dieser Polymerdispersionen oder Pulver verwendet werden. Neben diesen biologisch nicht abbaubaren Polymeren können auch Polymerdispersionen oder dispergierbare Polymerpulver aus bioabbaubaren Polymeren hergestellt und verwendet werden. Die in der Literatur am häufigst beschriebenen bioabbaubaren Polymere umfassen Polyamide, Polyanhydride, Polyester, Poly(ortho)ester und Polyacetale, unter diesen wiederum sind Polyester, die auf Monomereinheiten wie z. B. Milchsäure, Glykolsäure, oder 3-Hydroxybuttersäure, am häufigsten erwähnt.

Zur Ausbildung der gelierten Teilchen wird die wirkstoff- und gelbildnerhaltige (kolloidale) Polymerdispersion z. B. durch oder entlang einer unter Umständen vibrierenden Kanüle gepumpt oder gedrückt oder durch Druck- oder Luftzerstäubung auf eine, die Gelbildung hervorrufende, wäßrige Phase (Gelbad) gesprüht. Der Abstand zwischen der Kanüle oder Sprühhvorrichtung und dem Gelbad sollte so gewählt werden, daß die Polymerdispersion vor dem Kontakt mit dem Gelbad Kugelform annehmen kann. Die Gelbildung findet sofort statt; individuelle, weiche aber formbeständige Teilchen liegen in dem Gelbad vor. Die gelierten Teilchen werden dann, z. B. durch Filtration, abgetrennt und getrocknet. Während der Trocknung verdampft Wasser, und die (kolloidalen) Polymerteilchen innerhalb der gelierten Teilchen verschmelzen in eine wirkstoffhaltige Polymermatrix (Koaleszenz). Die Trocknung kann in Trockenschränken oder bei Raumtemperatur (abhängig von der Mindestfilmbildungstemperatur der wirkstoffhaltigen Polymerdispersion), gegebenenfalls unter Vakuum, ausgeführt werden. Durch Variation der Verfahrensbedingungen (z. B. Sprühen oder Tropfen) läßt sich die Größe der Partikel beeinflussen; der Durchmesser kann zwischen 10 und 3000 µm variiert werden. Die Polymerpartikel sind kugelförmig und haben eine glatte Oberfläche. Der Wirkstoff ist entweder in der Polymermatrix gelöst oder dispergiert (erkennbar auf raster-elektronenmikroskopischen Aufnahmen).

Der Hilfsstoff, der in der Polymerdispersion aufgelöst oder als wäßrige Lösung beigegeben wird, muß gelierbar sein, d. h. bei einer Änderung der Bedingungen, etwa des pH-Wertes, der Temperatur oder bei Zugabe von mehrwertigen entgegengesetzt geladenen Ionen oder Makromolekülen, zur Bildung einer formhaltigen Masse befähigt sein. Bevorzugte Stoffe, entweder allein oder in Kombination mit anderen aufgeführten Stoffen, sind Polysaccharide wie Natriumalginat oder Chitosan (gelierbar mit mehrwertigen Kationen oder Anionen wie Calcium oder Tripolyphosphat oder makromolekularen Ionen) oder sonstige Polysäuren (z. B. Carrageen, Carboxymethylcellulose, Polyacrylsäure) und Polybasen (z. B. Polyethylenimine, Polylysin, Polyvinylamin) (gelierbar durch pH-Änderung oder entgegengesetzt geladene Moleküle), Gelbildner mit "normalem" Tempera-

turverhalten (Bildung der Gele bei Erniedrigung der Temperatur unterhalb der Geliertemperatur, z. B. Agarose oder Stärke) oder Gelbildner mit "umgekehrtem" Temperaturverhalten, d. h. Bildung der Gele bei Erhöhung der Temperatur oberhalb der Geliertemperatur (hydrophob substituierte Polysaccharide wie Alkyl- und Hydroxyalkylcellulosen z. B. Hydroxypropyl- oder Hydroxybutylcellulose oder Hydroxyalkylstärken). Die Vielzahl der möglichen Gelierungsmechanismen ist bei der Verkapselung von thermo- oder pH-labilen Wirkstoffen von Vorteil, da eine schonende Gelierungsmethode gewählt werden kann. Das gelierbare Material wird gewöhnlich in Konzentrationen von 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise kleiner als 2 Gew.%, in der Polymerdispersion in gelöster Form verwendet. Geringe Mengen an Gelbildnern sind bevorzugt; der Gelbildner hat dann keinen Einfluß auf das Verschmelzen der Polymerteilchen, und die Wirkstofffreisetzung aus der Polymermatrix wird nur von dem wasserunlöslichen Polymeren beeinflusst. Der Gelbildner ermöglicht so die Bildung der Teilchen, hat aber sonst keine weiteren Aufgaben zu erfüllen. Mikropartikel oder Pellets mit einem Polymer- und Wirkstoffgehalt von über 98% können erhalten werden.

Bei der Verwendung von wirkstoffhaltigen Polymerdispersionen mit einer Mindestfilmbildungstemperatur (die Temperatur, bei der die Koaleszenz oder das Verschmelzen der Polymerteilchen stattfindet) oberhalb der Trocknungstemperatur müssen Weichmacher beigelegt werden, um die Koaleszenz und das Verschmelzen der Polymerteilchen zu erreichen. Mikropartikel oder Pellets, in denen die (kolloidalen) Polymerteilchen während der Trocknung nicht in eine Matrix verschmelzen sind (keine Koaleszenz), zerfallen während der Wirkstofffreigabe in wäßriger Umgebung und setzen daher den Wirkstoff rasch frei. Solche, den Wirkstoff rasch freisetzende Mikropartikel oder Pellets können Mikropartikeln oder Pellets mit retardierter Freisetzung beigemischt werden. Dadurch kann z. B. ein System mit einer Initial- und Erhaltungsdosis hergestellt werden.

Wasserlösliche Weichmacher werden in der Polymerdispersion gelöst, während wasserunlösliche Weichmacher emulgiert werden; die Konzentration des Weichmachers beträgt zwischen 10 und 40 Gew.-% (basierend auf dem Polymergewicht), vorzugsweise zwischen 15 und 30 Gew.-%. Die Zeitspanne zwischen Weichmacherzugabe und Herstellung der Mikropartikel oder Pellets sollte zwischen 1/2 und 24 h, bevorzugt weniger als 2 h, betragen, um eine ausreichende Weichmacherdiffusion in die Polymerteilchen zu erzielen. Als Weichmacher eignen sich z. B. Citronen-, Phthal- und Bernsteinsäureester und Glyceride (z. B. Triäthylcitrat, Triacetin, Tributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Dibutylsebacat, Dibutylphthalat). Manche Wirkstoffe (z. B. die Arzneistoffe Ibuprofen und Guaifenesin in Kombination mit kolloidalen Äthylcellulosedispersionen) wirken auch als Weichmacher; eine zusätzliche Weichmacherzugabe ist dann häufig nicht mehr notwendig.

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Herstellung der Polymer-Mikropartikel oder -Pellets ist die Verträglichkeit der verwendeten Stoffe. Viele kolloidale Polymerdispersionen sind mit anionischen Tensiden (z. B. Natriumdodecylsulfat) oder geladenen funktionellen Gruppen stabilisiert. Die Zugabe von entgegengesetzt geladenen Gelbildnern (z. B. Natriumalginat zu kationischen Polymeren oder Chitosan zu Dispersionen, die mit Na-

triumdodecylsulfat stabilisiert sind) sollte vermieden werden, da es zu elektrostatischen Wechselwirkungen und zur Flockung und/oder Koagulation der Polymerdispersion kommen kann. Ebenso können ionische Gelbildner mit entgegengesetzt geladenen Arzneistoffen in Lösung in Wechselwirkung treten (z. B. Inaktivierung des Gelbildners durch Komplexbildung oder Ausfällung). Im Falle von Unverträglichkeiten zwischen Polymerdispersion oder Wirkstoff und Gelbildner bietet sich die Verwendung von gleichgeladenen oder nichtionischen Gelbildnern an.

Der Wirkstoff wird aus den Mikropartikeln oder Pellets verzögert freigegeben. Die Freigabe wird insbesondere durch das verwendete Polymer oder Polymergemisch, die Wirkstoffbeladung und die Größe der Mikropartikel oder Pellets beeinflusst. Die Freigabedauer des Wirkstoffs kann durch verschiedene Kombinationen der oben genannten Faktoren zwischen einigen Stunden und Monaten variiert werden. Die Freigabe kann durch Zugabe von Freigaberegulatoren beeinflusst werden. Die Freigabebeschleunigung führt im allgemeinen auch zu einer Verkürzung der Freigabedauer. Als Freigabebeschleuniger kommen hydrophile anorganische (z. B. Natriumchlorid), organische (z. B. Lactose, Mannit, Citronensäure, Glycerin, Propylenglykol), oder polymere Stoffe (Celluloseäther wie Hydroxypropylmethylcellulose oder Methylcellulose, Polyethylenglykol, Albumin, Polyoxyethylen-polyoxypropylencopolymer — Pluronic®, oder die als Gelbildner verwendeten Stoffe in höheren Konzentrationen) in Betracht.

Die Dichte der Mikropartikel oder Pellets kann durch Zugabe von unlöslichen Füllstoffen (z. B. verschiedene Calciumsalze, Titan- oder Zinkdioxid) erhöht oder durch Einarbeiten von Luftblasen in die Polymerdispersion vor der Gelierung erniedrigt werden. Bei Verwendung der Mikropartikel oder Pellets in einer flüssigen Phase kann man also schwimmende oder sinkende Mikropartikel oder Pellets erhalten.

Die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Mikropartikel oder Pellets können als Grundlage zur Herstellung anderer Wirkstoffsysteme verwendet werden. Die Mikropartikel oder Pellets können z. B. in größere Formlinge (z. B. Tabletten), die in die ursprünglichen Mikropartikel oder Pellets zerfallen oder nicht zerfallen, verarbeitet werden oder in Behälter (z. B. Kapseln) gefüllt werden. Die Mikropartikel oder Pellets können mit anderen Materialien (z. B. mit adhesiven Stoffen zur Herstellung von Mikropartikeln oder Pellets, die an bestimmten Oberflächen haften oder mit Stoffen, die die Freisetzung beeinflussen) in verschiedenen Überzugsverfahren überzogen werden.

Mit den folgenden Beispielen wird die Erfindung beschrieben. Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf das Gewicht.

Beispiel 1

Ibuprofen (1,0 g) wird in eine Natriumalginatlösung (2 g, 2%; Viskosität = 3500 cP) dispergiert und einer kolloidalen Ethylcellulosedispersion (4 g, 30%) beigegeben. Diese Dispersion wird aus einer Einwegspritze durch eine Kanüle auf eine Calciumchloridlösung (Gelbad; 40 ml, 1%) getropft oder durch eine Düse aufgesprüht. Die gelierten Teilchen werden durch Filtration abgetrennt und bei 50–60°C getrocknet. Die Ausbeute an Pellets beträgt 98% der Theorie; Wirkstoffgehalt = 43,7% (über 97% des theoretischen Wirkstoffgehalts).

Beispiel 2

Man verfährt gemäß Beispiel 1, verwendet jedoch als Wirkstoff Guaifenesin, Pseudoephedrin·HCl oder Theophyllin. Mit Pseudoephedrin·HCl und Theophyllin wird ein Weichmacher, z. B. Dibutylsebacat (20%, basierend auf Ethylcellulose) der Polymerdispersion beigegeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets aus wasserunlöslichen Polymeren, **dadurch gekennzeichnet, daß**

- a) der Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in
- b) einer wäßrigen Polymerdispersion oder einer Kombination von Polymerdispersionen, die
- c) außerdem einen oder mehrere gelierbare Hilfsstoffe enthält,

gelöst oder dispergiert wird oder in gelöster oder dispergierter Form beigegeben wird und man diese Phase in

- d) eine äußere wäßrige Phase, die die Gelierung des gelierbaren Hilfsstoffs hervorruft, tropft oder sprüht und
- e) die gebildeten Polymer-Mikropartikel oder -Pellets entweder in suspensierter Form beläßt oder abtrennt und trocknet.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige Polymerdispersion mit einer Teilchengröße der dispergierten Polymereteilchen kleiner als 10 µm und vorzugsweise kleiner als 1 µm verwendet.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerdispersion durch Dispergierung eines feinverteilten, dispergierbaren Polymerpulvers in eine wäßrige Phase zubereitet worden ist.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoffe Arzneistoffe oder Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Gartenbau, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, der kosmetischen oder chemischen Industrie Verwendung finden, einsetzt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man gelierbare Hilfsstoffe verwendet, die in der Polymerdispersion gelöst oder in gelöster Form beigegeben werden, und daß die gelierbaren Hilfsstoffe durch Änderung der Bedingungen zur Bildung einer formhaltigen Masse befähigt sind.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die gelierbaren Hilfsstoffe durch Änderung des pH-Werts, der Temperatur oder durch Zugabe von Hilfsstoffen zur äußeren wäßrigen Phase zur Bildung einer formhaltigen Masse befähigt sind.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Weichmacher verwendet.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Freigaberegulator verwendet.

9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen die Dichte der Polymer-Mikropartikel oder -Pellets beeinflussenden Hilfsstoff verwendet.

10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Luftblasen in die den Wirkstoff und gelierbare Hilfsstoffe enthaltende Polymerdispersion vor der Gelierung einarbeitet.

11. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymer-Mikropartikel oder -Pellets so getrocknet werden, daß ein Verschmelzen der wasserunlöslichen Polymerteilchen der Polymerdispersion stattfindet. 5

12. Wirkstoffhaltige Mikropartikel oder Pellets, erhältlich nach dem Verfahren eines oder mehrerer der vorangegangenen Ansprüche. 10

13. Verwendung der wirkstoffhaltigen Mikropartikel oder Pellets nach Anspruch 12 zur Herstellung anderer Freisetzungssysteme. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)